



Таргетная терапия при метастатическом раке почки: как добиться оптимального клинического результата?

Сателлитный симпозиум, организованный при поддержке компании Pfizer (Москва, 6 марта 2015 г.) в рамках Российского международного симпозиума по раку почки, был посвящен основным аспектам таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР). Специалисты обсудили мультимедицинский принцип лечения и клинические рекомендации по ведению пациентов с мПКР.



Д-р Б. Рини

Доцент Клиники медицинского колледжа Университета Case Western Reserve д-р Брайан Рини (Brian J. Rini, Кливленд, США) в своем докладе затронул такие вопросы, как эффективность и безопасность препаратов терапии первой линии, способы оптимизации лечения и возможности последовательного перехода с одной линии терапии на другую.

Последовательная таргетная терапия при метастатическом раке почки

Одним из препаратов первой линии для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) благоприятного и промежуточного прогноза с доказанной эффективностью уровня IA является сунитиниб. В рандомизированном международном исследовании фазы III сунитиниб (Сутент®) сравнивали с интерфероном (ИФН) альфа у пациентов с мПКР, ранее не получавших лечение¹. Согласно результатам, медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) в группе сунитиниба была достоверно выше (11 месяцев), чем в группе ИФН-альфа (5 месяцев). Кроме того, использование сунитиниба привело к достоверному увеличению частоты объективных ответов по сравнению с применением ИФН-альфа (47 против 12%; $p < 0,001$). Целью рандомизированного открытого исследования COMPARZ

стало сравнение результатов таргетной терапии у больных мПКР, получавших в первой линии сунитиниб или пазопаниб. Медиана ВВП составила 8,4 и 9,5 месяца в группах пазопаниба и сунитиниба, общая выживаемость – 28,4 и 29,3 месяца соответственно. Согласно дизайну non-inferiority, на основании результатов COMPARZ исследователями был сделан вывод, что эффективность пазопаниба по показателям общей и безрецидивной выживаемости не хуже (non-inferior), чем у сунитиниба². «На мой взгляд, сунитиниб превосходит пазопаниб по выживаемости без прогрессирования. При этом, как и пазопаниб, он обладает определенной токсичностью. Так, частота прерывания терапии из-за нежелательных явлений в исследовании COMPARZ составила 24% в группе пациентов, получавших пазопаниб, и 19%

¹ Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.

² Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 8. P. 722–731.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

в группе принимавших сунитиниб», – пояснил д-р Б. Рини. Преимущество сунитиниба в качестве препарата первой линии у больных мПКР подтверждено также в рандомизированном исследовании RECORD-3. В нем участвовал 471 пациент с мПКР, ранее не получавший таргетную терапию. Больные были рандомизированы в равном соотношении в группу сунитиниба 50 мг/сут (четыре недели приема и две недели перерыва) и группу эверолимуса 10 мг/сут. Терапию назначали до прогрессирования заболевания, после чего пациентов переводили с сунитиниба на эверолимус и наоборот. Оценка ВВП в первой линии продемонстрировала более высокую эффективность сунитиниба по сравнению с эверолимусом: медиана ВВП в группе сунитиниба составила 10,7 месяца, в группе эверолимуса – 7,8 месяца. Как показал анализ результатов, применение сунитиниба в режиме первой линии сопровождалось увеличением общей выживаемости (до 32 месяцев в группе «сунитиниб/эверолимус» по сравнению с 22,4 месяца в группе «эверолимус/сунитиниб»)³. Аналогичные выводы об эффективности сунитиниба в режиме первой линии были получены в крупном рандомизированном исследовании SWITCH с участием 365 больных мПКР⁴. «Анализ последовательной терапии „сунитиниб/сорафениб“ и „сорафениб/сунитиниб“ подтвердил преимущество сунитиниба по медиане ВВП в первой линии. На сегодняшний день данные большого количества исследований и практический опыт подтверждают, что

сунитиниб демонстрирует высокую эффективность в качестве терапии первой линии при метастатическом почечно-клеточном раке», – констатировал докладчик. Далее д-р Б. Рини рассмотрел современные стратегические подходы к оптимизации лечения мПКР. В частности, существуют возможности, связанные с повышением дозы пероральных таргетных препаратов. Правда, в силу их потенциальной токсичности повышение дозы не всегда способствует приверженности пациентов терапии и улучшению качества их жизни. Предлагаются также различные способы модификации режима терапии. Этот метод направлен на оптимизацию уровня концентрации препарата в организме и может способствовать улучшению баланса между эффективностью и переносимостью терапии. Ретроспективный обзор исследований по изменению режима приема сунитиниба у больных мПКР показал, что прием препарата в течение четырех недель с двухнедельным перерывом (4/2) с последующим переходом на двухнедельный прием с недельным перерывом (2/1)⁵ способствует достоверному ($p < 0,001$) снижению нежелательных явлений и увеличению длительности лечения с 13,5 до 24,4 месяца⁶. «Думаю, переход со стандартной схемы 4/2 на схему 2/1 оптимален. Режим 2/1 хорошо переносится пациентами и позволяет им соблюдать приверженность терапии», – уточнил докладчик. Согласно стандартам лечения мПКР в США, при неэффективности терапии первой линии пациенты получают терапию второй линии. При выборе терапии второй линии предпочтение зачастую отдают

препаратам группы ингибиторов тирозинкиназ. Не так давно к ним добавился акситиниб (Инлита®). Его эффективность и безопасность сравнивали с таковыми сорафениба в качестве терапии второй линии мПКР в рандомизированном исследовании AXIS⁷. Полученные данные показали определенные преимущества акситиниба: медиана ВВП у пациентов группы акситиниба была достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов группы сорафениба (6,7 против 4,7 месяца). Что касается медианы общей выживаемости, она была сопоставима в обеих группах (20,1 и 19,2 месяца соответственно). Это связывают с продолжением терапии в третьей и последующих линиях в обеих группах пациентов. Профили токсичности у обоих препаратов были схожи, за исключением преобладания частоты развития артериальной гипертензии в группе акситиниба и более высокой частоты ладонно-подошвенного синдрома в группе сорафениба. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений составила 3,9 и 8,2% на фоне применения акситиниба и сорафениба соответственно. Сравнению эффективности и безопасности темсиролимуса и сорафениба в качестве терапии второй линии было посвящено рандомизированное исследование INTORSECT с участием 512 больных мПКР. Медиана ВВП в группе темсиролимуса составила 4,28 месяца, в группе сорафениба – 3,91 месяца ($p = 0,1933$). Однако медиана общей выживаемости была выше в группе сорафениба – 16,64 месяца (в группе темсиролимуса – 12,27 месяца)⁸. В целом темсиролимус (Торизел®) хорошо изучен и в большей сте-

Онкология

³ Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 25. P. 2765–2772.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732914>.

⁵ Режим 2/1 не зарегистрирован.

⁶ Najjar Y.G., Mittal K., Elson P. et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50. № 6. P. 1084–1089.

⁷ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.

⁸ Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: phase 3 results from the INTORSECT trial. ESMO. 2012. Abstr. LBA22.



Контроль над заболеванием и сохранение качества жизни пациентов – первоочередная задача врача. У больных мПКР этому способствуют правильный выбор терапии, оптимальная доза, схема лечения и компенсация побочных эффектов

пени продемонстрировал преимущества как препарат первой линии терапии у больных с неблагоприятным прогнозом.



Профессор
Б.Я. Алексеев

Как отметил заместитель директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра им. П.А. Герцена, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ, основными целями мультидисциплинарного подхода к лечению больных являются:

- ✓ скоординированное высокоэффективное взаимодействие медицинских специалистов для своевременного назначения и проведения всего запланированного объема лечения;
- ✓ профилактика и коррекция возникающих побочных эффектов для достижения необходимого продолжительного эффекта от проводимого лечения.

Бесспорно, лечение всех форм почечно-клеточного рака – задача трудная. Дело в том, что полный ответ на терапию таргетными препаратами наблюдается редко, и пациенты с мПКР обычно нуждаются в длительном лечении. На сегодняшний день уже достаточно данных для оптимального выбора лечения не только в первой, но и во второй линии терапии больных распространенным раком почки. Как показывают результаты исследований, медиана ВВП у пациентов с рефрактерным мПКР при использовании акситиниба составляет 6,7 месяца, эверолимуса – 4,9 месяца, сорафениба – 4,7 месяца. При этом акситиниб рекомендуется во второй

линии лечения мПКР независимо от предшествующей терапии – как после цитокинов, так и после ингибиторов тирозинкиназ. Безусловно, продолжение таргетной терапии в режиме третьей и последующих линий также способствует увеличению общей выживаемости. Резюмируя сказанное, д-р Б. Рини отметил, что контроль над заболеванием и сохранение хорошего качества жизни больных мПКР – первоочередная задача врача. Способствовать этому должны в совокупности правильный выбор терапии и дозы препарата, оптимальные схемы лечения, контроль над побочными эффектами.

Мультидисциплинарный подход к терапии пациентов с метастатическим раком почки

Решать эти две основные задачи обязаны члены мультидисциплинарной команды – онкоуролог, патоморфолог, химиотерапевт, лучевой терапевт, нейрохирург, ортопед, кардиолог, эндокринолог, торакальный, абдоминальный хирург.

Онкоуролог и химиотерапевт – два основных члена команды. Между тем в определении наиболее успешной тактики ведения больного мПКР особая роль отводится патоморфологической оценке опухоли. При выборе препарата крайне важно учитывать гистологический вариант. Эффективность препаратов при разных гистологических типах неравнозначна. Как показывают результаты исследований, сунитиниб, например, характеризуется высокой эффективностью у больных светлоклеточным мПКР, а темсиролимус – у пациентов с несветлоклеточным раком почки. Именно поэтому от квалификации патоморфолога и его умения интерпретировать данные гистологии зависит успех лечения.

Роль лучевой терапии в лечении больных мПКР не так велика. Вместе с тем она занимает опре-

деленное место в алгоритме ведения данных пациентов, особенно когда речь идет об облучении метастазов в головном мозге при невозможности проведения хирургического вмешательства.

Без терапевтов, кардиологов, эндокринологов и врачей других специальностей успешная профилактика и коррекция нежелательных токсических явлений весьма затруднительна.

Докладчик особо отметил роль хирурга, поскольку удаление метастатических очагов на сегодняшний день признано одним из наиболее эффективных способов лечения больных генерализованным ПКР. Исходя из обзора данных зарубежной литературы, пятилетняя выживаемость больных мПКР с метастазами в легких после метастазэктомии имеет место в 36% случаев. Согласно данным хирургического лечения метастазов рака почки в легких у 90 пациентов в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, пятилетняя выживаемость может достигать 40%.

По словам профессора Б.Я. Алексеева, следует учитывать прогноз-



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

тические факторы, к которым относятся период до развития метастазов, характер операции, состояние внутригрудных лимфоузлов и количество метастазов. Лечение больных раком почки с метастазами в костях предусматривает как радикальные оперативные вмешательства (сегментарная резекция костей с эндопротезированием, резекция костей таза, вертебрэктомия), так и паллиативные (чрескожный, погружной, на костный остеосинтез, малоинвазивная хирургия).

По мнению докладчика, сочетание хирургического вмешательства с таргетной терапией у больных мПКР приводит к улучшению результатов лечения. В подтверждение он привел клинический случай из собственной практики.

Больная С, 56 лет. Диагноз: рак левой почки T3bN2M1, метастазы в костях, легких. Пациентке 5 июня 2013 г. в связи с переломом позвонка была проведена ламинэктомия L2–L3 с транспедикулярной фиксацией L2–L5, назначена таргетная терапия Торизелом внутривенно в дозе 25 мг в неделю в течение трех недель. После этого больной выполнили нефрэктомиию слева, тромбозектомию из нижней полой вены и парааортальную лимфаденэктомию. В начале августа 2013 г. у пациентки обнаружили метастатическое поражение головного мозга. 5 августа 2013 г. больной провели микрохирургическое удаление метастатической интракраниальной опухоли правой теменно-затылочной области с пластикой твердой мозговой оболочки. С сентября 2013 г. по настоящее время пациентка полу-

чает таргетную терапию Сутентом (сунитинибом). На фоне терапии отмечается стабилизация процесса в легких и костях.

«Мы понимаем необходимость командного подхода к лечению больных, но есть объективные и субъективные проблемы, которые на практике мешают нам его реализовать. Речь идет об отсутствии единых стандартов лечения, преемственности между стационаром и поликлиникой, недостаточной подготовке специалистов в области лечения метастатического почечно-клеточного рака и нежелании сотрудничать с врачами смежных специальностей. Решение этих проблем позволило бы улучшить результаты лечения заболевания», – подчеркнул профессор Б.Я. Алексеев, завершая выступление.

Российские клинические рекомендации по ведению пациентов с мПКР

Учитывая назревшую необходимость в единых современных подходах к ведению пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, группа экспертов (Б.Я. Алексеев, М.И. Волкова, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн, В.Б. Матвеев, Д.А. Носов) под эгидой Ассоциации онкологов России разработала Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки.

По словам ведущего научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Дмитрия Александровича НОСОВА, эти рекомендации в большей степени совпадают с рекомендациями Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

Докладчик ознакомил участников симпозиума с наиболее значимы-

ми разделами новых клинических рекомендаций. Прежде всего он обозначил роль хирургических методов лечения при метастатическом процессе.

Выполнение паллиативной нефрэктомии рекомендовано больным в удовлетворительном общесоматическом состоянии (ECOG ≤ 2).

Противопоказаниями к паллиативной нефрэктомии являются бурное прогрессирование процесса, высокий операционный риск, неудаляемая опухоль (местнораспространенный процесс), соматический статус ECOG ≥ 2.

Радикальное удаление солитарных и единичных метастазов рассматривается как возможная лечебная опция в хорошо отобранной группе больных ПКР с благоприятным прогнозом и индолентным биологическим течением процесса.

В настоящее время для лечения мПКР помимо ИФН-альфа



Д.м.н. Д.А. Носов

и интерлейкина 2 зарегистрировано семь таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, ингибиторы белка mTOR темсиролимус, зверолимус и моноклональное антитело бевацизумаб.

Представленные в новых клинических рекомендациях режимы применения препаратов в большинстве своем стандартны и практически не отличаются от таковых международных



Согласно результатам большинства клинических исследований и клиническим рекомендациям по ведению больных мПКР, сунитиниб (Сутент®) является препаратом выбора в терапии первой линии, а препарат второго поколения ингибиторов тирозинкиназ акситиниб (Инлита®) показан для терапии во второй линии после цитокинов и ингибиторов тирозинкиназ

рекомендаций. Отличия состоят лишь в появлении еще одного дополнительного режима назначения сунитиниба, альтернативного стандартному, и возможности повышения дозы акситиниба.

«Мы сознательно решили инкорпорировать режим, альтернативный стандартному, когда мы назначаем сунитиниб в течение двух недель, затем делаем перерыв одну неделю. Но это допускается только при появлении токсических осложнений 3–4-й степени в стандартном режиме приема сунитиниба 4/2. Мы также предусмотрели возможность эскалации дозы акситиниба с 5 мг два раза в день до 7 мг два раза в день через две недели терапии и далее до 10 мг два раза в день при отсутствии токсических осложнений 3–4-й степени», – пояснил Д.М. Носов.

Затем докладчик представил схему лекарственного лечения мПКР, включающего терапию первой и второй линии.

Терапия первой линии предусматривает:

- ✓ при наличии симптомов заболевания, а также у пациентов с неудаленной первичной опу-

холью использование сунитиниба, пазопаниба, бевацизумаба + ИФН-альфа;

- ✓ применение темсиролимуса у больных с неблагоприятным прогнозом;
- ✓ использование сорафениба в качестве альтернативной опции;
- ✓ при благоприятном прогнозе и удаленной первичной опухоли, отсутствии симптомов болезни, ограниченной распространенности процесса допустимо использование ИФН-альфа в монотерапии, но при условии тщательного мониторинга эффективности лечения и возможности применения таргетных препаратов при прогрессировании болезни.

Терапия второй линии предполагает:

- ✓ при прогрессировании после терапии ингибиторами тирозинкиназ назначение эверолимуса или акситиниба;
- ✓ при прогрессировании после терапии ИФН-альфа назначение сунитиниба, пазопаниба, акситиниба и сорафениба.

Завершая выступление, Д.А. Носов, основываясь на новых клинических рекомендациях, представил алгоритм назначения таргетных препаратов.

Если у ранее не леченного пациента с любым прогнозом имеются симптомы болезни, первичная опухоль, то в качестве стандарта терапии ему можно назначить сунитиниб, или комбинацию бевацизумаба + ИФН-альфа, или пазопаниб, а в качестве альтернативной опции сорафениб.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом стандартной терапией считается темсиролимус.

У пациентов с благоприятным прогнозом и без симптомов болезни, у которых удалена первичная опухоль, в отдельных случаях допускается назначение ИФН-альфа.

Терапия второй линии при прогрессировании после терапии

ингибиторами тирозинкиназ предусматривает применение эверолимуса или акситиниба.

В случае прогрессирования после терапии ИФН-альфа возможно назначение сунитиниба, пазопаниба, акситиниба, сорафениба.

Заключение

Существенное изменение подходов к лечению метастатического почечно-клеточного рака с использованием таргетной терапии позволило улучшить прогноз заболевания. Особая роль отводится последовательности назначения препаратов, оптимизации доз и режимов лечения, способствующих снижению токсичности и увеличению продолжительности терапии.

Согласно результатам большинства клинических исследований и клиническим рекомендациям по ведению больных мПКР, сунитиниб (Сутент®) является препаратом выбора в терапии первой линии, а препарат второго поколения ингибиторов тирозинкиназ акситиниб (Инлита®) – в терапии второй линии как после цитокинов, так и после ингибиторов тирозинкиназ. Темсиролимус (Торизел®) назначается в качестве терапии первой линии пациентам с неблагоприятным прогнозом.

Современный алгоритм ведения больных мПКР предусматривает оптимизацию терапии сунитинибом (Сутентом) при появлении токсических осложнений 3–4-й степени за счет перехода со стандартного приема сунитиниба 4/2 на прием 2/1. Оптимизация терапии акситинибом (Инлитой) при отсутствии токсических осложнений 3–4-й степени заключается в эскалации дозы акситиниба (Инлиты) с 5 мг два раза в день до 7 мг два раза в день после двух недель терапии и далее до 10 мг два раза в день. ☺